



**UniversitätsSpital
Zürich**

Evaluation zweier Dosierungsschemen für i.v. Magnesiumsulfat zur Behandlung von Schwangeren mit Präeklampsie

Abschlussarbeit FPH Klinische Pharmazie | 2014-2016

Kandidatin: Andrea Burch
Eidg. dipl. Apothekerin
Aemtlerstrasse 164
8003 Zürich

Weiterbildnerin: Prof. Dr. pharm.
Ursula von Mandach
Klinische Pharmazeutin FPH
UniversitätsSpital Zürich
Forschung Geburtshilfe
CH-8091 Zürich

Zusammenfassung

Präeklampsie gehört zu den hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft. Die Inzidenz dieser Erkrankungen steigt und steht im Zusammenhang mit der mütterlichen und kindlichen Mortalität und Morbidität weltweit; 10-15% aller mütterlichen Todesfälle gehen auf eine Präeklampsie (PE)/Eklampsie zurück.

Magnesiumsulfat ist das bislang beste Mittel, um sowohl einen eklamptischen Anfall zu verhindern, als auch einen solchen zu behandeln, jedoch besteht in der Literatur kein Konsens bezüglich der Dosierung.

Diese retrospektive Beobachtungsstudie untersuchte die Zusammenhänge von Magnesiumdosen, Magnesiumplasmakonzentrationen und der erzielten Wirkung anhand zweier Therapieschemen zu Magnesiumsulfat i.v. des USZ (2014 und 2015) mit dem Ziel, die Behandlung von Schwangeren mit PE/Eklampsie zu optimieren.

Es konnte gezeigt werden, dass das Dosierungsschema von 2015 dem von 2014 insofern überlegen ist, als zum Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration weniger Applikationen nötig waren: Die Magnesiumplasmakonzentrationen der Schwangeren konnten mit zwei Magnesiumsulfatboli um den Faktor 2.1 (2014) beziehungsweise 2.5 (2015) angehoben werden. Zwar scheint als Konsequenz dieses Ergebnisses eine Verdoppelung der Initialdosis aufgrund des Atemdepressionsrisikos ($> 5 \text{ mmol/l Mg}^{++}$) zu gefährlich, eine weitere Steigerung der Initialdosis ist aber zukünftig zu überprüfen. Zudem hatte das Gewicht der Schwangeren bei Therapiebeginn einen Einfluss auf die Magnesiumplasmakonzentration: Je leichter die Schwangere, desto weniger Magnesiumsulfat war nötig, um die therapeutische Magnesiumplasmakonzentration zu erreichen. Mit steigendem Magnesiumspiegel sanken sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck, die Korrelation war aber nicht signifikant. Daraus ist trotzdem zu schliessen, dass höhere Magnesiumplasmakonzentrationen angestrebt werden sollten, als dies der bisherige therapeutische Bereich vorgibt.

Die vorliegende Arbeit liefert erstmalig grundlegende Erkenntnisse zwischen der Dosierung einer intravenösen Magnesiumsulfatinfusion und ihrer Wirkungen bei PE. Darauf aufbauend lassen sich weitere Optimierungen nun vornehmen. Unter Berücksichtigung der grossen Bedeutung der PE für die mütterliche und kindliche Mortalität und Morbidität ist eine adäquate Therapie mehr als wünschenswert.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	2
1 Einleitung	5
1.1 Präeklampsie	5
1.2 Therapie der Präeklampsie (PE)	8
1.3 Ziel dieser Arbeit.....	12
2 Material & Methoden.....	12
2.1. Studiendesign	12
2.2. Kollektiv	13
2.3 Daten	13
2.4 Studienmedikament.....	14
2.5 Dosierungsschemen	14
2.6 Blutdruckmessung	15
2.7 Analytik der Magnesiumplasmakonzentration	15
2.8. Statistik	15
3 Resultate.....	16
3.1 Charakterisierung der Studiengruppen.....	16
3.2 Abhängigkeit der Magnesiumplasmakonzentration von der Magnesiumsulfatdosis	17
3.3 Vergleich der beiden Dosierungsschemen von 2014 und 2015	21
3.4 Abhängigkeit der Magnesiumplasmakonzentrationen von biometrischen Variablen.....	22
3.5 Abhängigkeit des Blutdruckes von der Magnesiumplasmakonzentration	23
4 Diskussion.....	26
Literatur.....	30

Abbildung- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Therapie der schweren PE gemäss Handbuch Geburtshilfe [7].....	9
Abbildung 2	2014: Magnesiumplasmakonzentration ($[Mg^{++}]_{\text{plasma}}$) in Abhängigkeit von der Anzahl Magnesiumsulfatboli (n).....	19
Abbildung 3	2015: Magnesiumplasmakonzentration ($[Mg^{++}]_{\text{plasma}}$) vs. Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]	20
Abbildung 4	Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der beiden Dosierungsschemen von 2014 und 2015.....	22
Abbildung 5	Systolischer Blutdruck (BD_{syst}) vs. Magnesiumplasmakonzentration $[Mg^{++}]_{\text{plasma}}$	24
Abbildung 6	Diastolischer Blutdruck (BD_{dia}) vs. Magnesiumplasmakonzentration $[Mg^{++}]_{\text{plasma}}$	25
Tabelle 1	Klassifikation hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft gemäss Handbuch Geburtshilfe.....	6
Tabelle 2	Merkmale schwerer PE.....	6
Tabelle 3	Charakteristika der beiden Studiengruppen (Alter, Grösse, Gewicht).....	17
Tabelle 4	Bodymassindex (BMI) der Schwangeren vor der SS beider Studiengruppen aufgeteilt nach Alter.....	17
Tabelle 5	Anzahl applizierter Magnesiumsulfatboli [n] und die Anzahl der Schwangeren, die die therapeutische Magnesiumplasmakonzentration erstmalig erreichen [N].....	21

1 Einleitung

1.1 Präeklampsie

Präeklampsie (PE) gehört zu den hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft. Die Inzidenz dieser Erkrankungen steigt und steht im Zusammenhang mit der mütterlichen und kindlichen Mortalität und Morbidität weltweit. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft stehen in Europa an 1. bis 2. Stelle der mütterlichen Todesursachen. Sie tragen zu 10-15% aller mütterlichen Todesfälle [1] und zu 20–25% der perinatalen Mortalität bei. Weltweit ist die PE für mindestens 70'000 mütterliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich [1, 2], dazu kommen 500'000 kindliche Todesfälle [3]. Die Inzidenzraten für PE schwanken jedoch weltweit massiv (2%-8%) [4]. In Industrieländern steigen die Inzidenzraten von PE (Europa zurzeit 2%), Schwangerschaftshypertonie und chronischer Hypertonie, währenddessen die Eklampsieraten kontinuierlich sinken aufgrund pränataler Behandlung und dem Einsatz von Magnesiumsulfat (siehe auch 1.2) [1].

PE war früher definiert als eine multisystemische Erkrankung, die mit einem erhöhten Blutdruck (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg) und Proteinurie (> 300 mg/24 Std.) einherging. Dies, bei einer vor der Schwangerschaft normotensiven Frau nach der 20. Schwangerschaftswoche [5, 6]. Vor ein paar Jahren hat jedoch die **Amerikanische Fachgesellschaft (American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)** definiert, dass Proteinurie nicht länger als zwingendes Kriterium zur Diagnose von PE vorhanden sein muss [5, 7]. Das Krankheitsbild ist international aber nicht einheitlich definiert, so auch nicht dessen unterschiedlichen Schweregrade [8]. Da diese Arbeit auf Daten beruht, die in der Klinik für Geburtshilfe des Universitätsspital Zürichs erhoben wurden (siehe auch 2), wurde mit den Definitionen des „Handbuch Geburtshilfe“ [7] gearbeitet (Tabelle 1). Insbesondere wird zwischen einer leichten und schweren PE unterschieden.

Tabelle 1| Klassifikation hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft gemäss Handbuch Geburtshilfe [7, 9]. BD Blutdruck, LDH Lactatdehydrogenase, IUGR Intrauterine growth restriction, TZ Thrombozyten.

Definition	Merkmale
SS-Hypertonie	BD diastolisch > 90 mmHg, 2x gemessen, Abstand 4 Std.
Schwere SS-Hypertonie	BD systolisch > 160 mmHg oder diastolisch > 110 mmHg
SS-Proteinurie	> 1 g im Spontanurin oder > 0.3 g im 24-Std.-Urin
Schwere SS-Proteinurie	> 3 g im 24-Std.-Urin
Leichte Präeklampsie	Isolierte Hypertonie und Proteinurie
Schwere Präeklampsie	Kombinierte schwere Hypertonie und Proteinurie oder leichte Präeklampsie + mind. 1 Merkmal siehe Tabelle 2
HELLP-Syndrom [10]	Hämolyse - LDH – Anstieg - Nachweisbare Fragmentozyten Elevated Liver Enzymes - Anstieg von GOT, GPT, (γ-GT, Bilirubin) Low-Platelets - TZ: 100'000/μl (rasch fallend)
Pfropf-Präeklampsie	Präeklampsie bei vorbestehender Hypertonie

Die folgenden Merkmale sind bei einer schweren PE in der Literatur definiert:

Tabelle 2| Merkmale schwerer PE [7, 9, 10]. IUGR Intrauterine growth restriction. LDH Lactatdehydrogenase.

Kriterium	Messwert
Sehr hoher Blutdruck	systolisch ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 120 mmHg
Proteinurie	> 1 g/Spontanurin oder > 0.3 g/24-Std.-Urin ≥ 3 g/24-Std.-Urin oder +++ bis ++++ (Urinstreifentest)
Oligurie	< 500 ml/24 Std.

Neurologische Zeichen und Symptome	Bewusstseinsstörungen, zentrale Kopfschmerzen, Skotome, Unschärfe, Sehstörungen, Hyperreflexie, Eklampsie, Hirnschlag
Kardiale Dekompensation	Lungenödem oder Zyanose
Gastrointestinale Zeichen und Symptome	Epigastrische Schmerzen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten (Kapselspannung), Nausea, Erbrechen, eingeschränkte Leberfunktion unbekannter Genese
Thrombozytopenie	< 100'000/µl mit sinkender Tendenz
Fetale Komplikationen	IUGR, „fetal distress“, Plazentalösung
Renale Beeinträchtigung	Serumkreatinin 1.2 mg/dl
Hämolyse	LDH erhöht, Fragmentozyten

Pathogenese

Klinische Zeichen einer PE zeigen sich in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, aber erste pathogene Mechanismen entwickeln sich bereits vorher. Als Ursache der PE wird ein multifaktorielles Geschehen diskutiert; im Vordergrund steht gemäss heutigen Kenntnissen eine plazentare Störung im Sinne einer zu geringen Trophoblasteninvasion [6]. Es kommt zu einer Störung des Remodellings der Spiralarterie durch den Zytotrophoblasten, und dadurch zu einer Hypoperfusion und somit Ischämie der Plazenta [5]. Das Remodelling besteht in einer Umwandlung der Spiralarterie in Gefässe mit einem geringen Gefässwiderstand [6]. Die fetale Konsequenz ist eine Wachstumsretention. Mütterlicherseits setzt die ischämische Plazenta Faktoren frei, die eine generalisierte endotheliale Dysfunktion provozieren. Diese endotheliale Dysfunktion ist wahrscheinlich verantwortlich für die Symptome und Komplikationen einer PE wie Hypertension, Proteinurie, Nierenschädigung, Thrombozytopenie, epigastrische Schmerzen, Leberdysfunktion, HELLP-Syndrom, Sehstörungen, Kopfschmerzen und Krampfanfälle [5].

Risikofaktoren

Die Inzidenz von PE ist erhöht bei vorbestehenden Erkrankungen wie Hypertonie oder mikrovaskulären Erkrankungen, die zu einer reduzierten uterinen Perfusion führen. Auch Zustände, die mit einer großen Plazenta assoziiert sind, wie Blasenmolen oder Mehrfachschwangerschaften bergen ein potentiell höheres Risiko PE zu entwickeln [6, 11].

Somit kann man folgende Risikofaktoren nennen [4, 8, 11]:

- Adipositas, BMI > 35 kg/m²
- PE bzw. hypertensive Schwangerschaftserkrankung in vorhergehender Schwangerschaft
- Präexistente Hypertonie
- Präexistente Nierenerkrankungen
- Erstgravida
- Antiphospholipid-Antikörper
- Vorbestehender Diabetes mellitus
- Gestationsdiabetes
- Familiäre Disposition (Mutter oder Schwester mit PE)
- Alter > 40 Jahre
- Eizellspende

PE ist zudem ein Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen von Mutter und Kind (fetal programming) und verlangt deshalb medizinisches Follow-up [5].

1.2 Therapie der Präeklampsie (PE)

Trotz eines besseren Verständnisses der Pathophysiologie der PE und der mütterlichen hämodynamischen Veränderungen bleibt die einzige kausale Therapie der PE die Entbindung [5, 7].

Die Behandlung der PE ist abhängig vom Schweregrad der PE respektive dem Gestationsalter (siehe Abbildung 1). Die medikamentöse Behandlung besteht in einer antihypertensiven Therapie beziehungsweise der Infusion von Magnesiumsulfat.

Die medikamentöse Therapie kann die PE nicht kurieren, mit ihr versucht man jedoch einerseits bei der Mutter intrakranielle Blutungen sowie Krampfanfälle zu verhindern und andererseits damit auch fetale bzw. neonatale Komplikationen wie die Zerebralparese zu vermeiden. [5, 7].

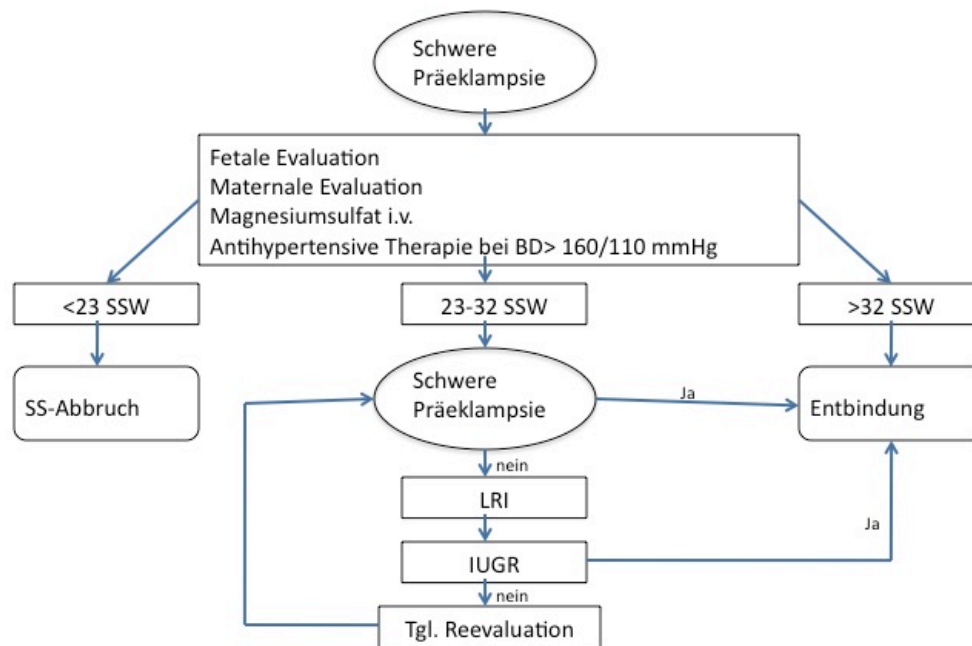


Abbildung 1 | Therapie der schweren PE gemäss Handbuch Geburtshilfe [7]. LRI Lungenreifungsinduktion, IUGR Intrauterine growth restriction, SS Schwangerschaft, SSW Schwangerschaftswoche.

Magnesiumsulfat

Magnesiumsulfat (MgSO_4) i.v. wird zum Entspannen und Sedieren von Frauen mit beginnender/drohender/schwerer PE eingesetzt. Es ist bekannt, dass Mg^{++} gefässerweiternd wirkt [12]. Dies kann als Teil der Wirkungsmechanismus bei der Therapie der PE angesehen werden. Die Infusionstherapie mit Magnesiumsulfat dient aber vor allem der Eklampsieprophylaxe bei schwerer PE und der Therapie der Krämpfe selber.

Magnesiumsulfat galt als eines der ersten Medikamente, welches einen antikonvulsiven Effekt bei eklamptischen Anfällen aufwies; seine erste Anwendung erfolgte 1906 intrathekal [13]. In den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde Magnesiumsulfat in Europa und den USA zur Therapie der Eklampsie initiiert [14, 15]. Der Einsatzbereich wurde rasch erweitert, indem Magnesiumsulfat bei Patientinnen mit Präeklampsie auch zur Anfallsprophylaxe eingesetzt wurde [15, 16]. Evidenz für die Wirksamkeit bei (Prä-)Eklampsie kommt insbesondere von zwei großen RCTs (Magpie Trial mit 10'141 Patientinnen [17], Eclampsia Trial Collaborative Group mit 1687 Patientinnen [18]), in denen der Effekt von Magnesiumsulfat versus Placebo, respektive versus andere Antikonvulsiva wie Diazepam und Phenytoin untersucht worden ist. Systematische Reviews bzw. Metaanalysen, welche diese und andere RCTs einschliessen, kommen zu folgenden

Ergebnissen: Aus sechs Studien in denen Magnesiumsulfat vs. Placebo bei insgesamt 11'444 Patientinnen verglichen wurde, reduzierte Magnesiumsulfat das Risiko eines eklamptischen Anfalles um über die Hälfte (RR 0.41; 95% CI: 0.29–0.58; number needed to treat (NNT) 102 (95% CI: 72–173) verglichen mit Placebo oder keiner antikonvulsiven Therapie [17]. Patientinnen, welche vorgeburtlich rekrutiert wurden, hatten unter Magnesiumsulfat eine Risikoreduktion für eine Abruption placentae im Vergleich zu Placebo (RR 0.64, 95% CI: 0.50–0.83; NNT 100, 95% CI: 50–1000) [19]. Im Vergleich zu Diazepam weist Magnesiumsulfat eine Reduktion des Risikos für einen erneuten Krampfanfall um mehr als die Hälfte auf (sieben Studien; 1390 Patientinnen; RR 0.43, 95% CI: 0.33 to 0.55, NNT 7; 95% CI: 5-9 Patientinnen) [20]. Dieselben Daten weisen zudem auf eine Reduktion der mütterlichen Todesrate unter Magnesiumsulfat hin [20]. Magnesiumsulfat wirkt zudem neuroprotektiv auf den Feten, weshalb Magnesiumsulfat generell bei einer Schwangerschaft mit Frühgeburtsbestrebungen (unabhängig von einer PE) kurzzeitig vor einer drohenden Frühgeburt eingesetzt wird [21].

Magnesiumsulfat ist somit das bislang beste Mittel, um sowohl einen eklamptischen Anfall zu verhindern, als auch einen solchen zu behandeln sowie mütterliche und kindliche Mortalität und Morbidität zu beeinflussen([17], [22], [23]).

Dosierung

Zur Dosierung besteht bei den genannten Indikationen in der Literatur kein Konsens [24], [25], [26], [27], [28]]. Der Grund dafür liegt darin, dass sich eine Magnesiumsulfattherapie mittels Bestimmung der Magnesiumplasmakonzentration schlecht monitorisieren lässt. Nur 1% des Körpermagnesiums befindet sich im Extrazellulärraum (Plasma), die physiologische Magnesiumplasmakonzentration beträgt 0.7-1.0 mmol/l (Umwandlung in mg/dl = $\times 2.4312$ entsprechend 1.70-2.43 mg/dl) [29]; diese Konzentration wird durch die Niere konstant gehalten. Systematische Untersuchungen zur Korrelation zwischen Magnesiumsulfatdosen, Magnesiumplasmakonzentrationen und dem Verschwinden oder Verhindern der Krämpfe wurden bisher nie durchgeführt. Bei einer Dosierungsangabe sowie der angestrebten therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration [16] stützen wir uns somit auf Empfehlungen einiger weniger Autoren ab, die nur einen Teilaspekt der für eine exakte Aussage notwendigen Untersuchungen berücksichtigt haben. Gemäss Pritchard JA 1955 soll die Magnesiumplasmakonzentration zwischen 4.2 und 8.4 mg/dl, gerundet zwischen 4 und 8 mg/dl bzw. 1.65 und 3.3 mmol/l liegen. Bei darüberliegenden Konzentrationen kann es zu Komplikationen bei der Atmung (ab 5 mmol/l), Herzproblemen (ab 7.5 mmol/l) und Herzstillstand (bei 12.5 mmol/l) kommen

[18, [30]. Generell erfolgt die Dosierung abstützend auf der Magnesiumplasmakonzentration, die zwischen 1.65 und 3.3 mmol/l liegen soll, was als therapeutischer Bereich angesehen wird [15[30].

Dosierungsschemen

Die Dosierungsschemen für die Anwendung zur Anfallsprophylaxe und -therapie der Präeklampsie/Eklampsie unterscheiden sich nicht voneinander. Trotz guter Evidenz für den Einsatz von Magnesiumsulfat (MgSO_4) bei der PE gibt es kaum Studien, auf deren Ergebnisse sich ein Dosierungsschema klar ableiten lässt [30, 31]. Die Dosierungsschemata sind deshalb von Klinik zu Klinik unterschiedlich und beruhen auf Erfahrung.

Den therapeutischen Bereich der Magnesiumplasmakonzentration erreichten gemäss einer Untersuchung von Sibai BM et al. 1981 mit 178 Frauen nur 2% der Frauen mit der Dosierung von 4 mmol Magnesium/Std. = 1 g MgSO_4 /Std.; bei 8 mmol = 2 g/Std. waren es 51 und bei 12 mmol = 3 g/Std. waren es alle Frauen. Sibai empfahl daraufhin ein Dosierungsschema mit einem Bolus von 6 g gefolgt von einer Dauerinfusion mit 2 g/Std. [24].

Vorsichtiger empfiehlt die **Britische Fachgesellschaft (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)** folgendes Dosierungsschema für Magnesiumsulfat [32]:

Eine Ladedosis von 4 g Magnesiumsulfat wird über 5 Min. i.v. appliziert, gefolgt von einer Dauerinfusion mit Magnesiumsulfat (1 g/Std.) über 24 Std. Rezidivierende eklamptische Anfälle sollten mit einem weiteren Bolus zu 2-4 g über 5 Min. Magnesiumsulfat therapiert werden.

Dosierungsschema Universitätsspital Zürich (USZ)

Zum Erreichen des therapeutischen Bereichs der Magnesiumplasmakonzentration (1.65-3.3 mmol/l) wurde bis am 31.12.14 folgendes Schema angewendet [7]:

3.3 g Magnesiumsulfat (13.5 mmol Mg^{++}) wurden als Kurzinfusion (10 ml Magnesiumsulfat 33% in 500 ml NaCl 0.9%) während 30 Min. infundiert; danach folgte eine Dauerinfusion mit max. 1 g Magnesiumsulfat/Std. (13.2 g Magnesiumsulfat in 500 ml Ringerfundin® Braun entsprechend 54 mmol Mg^{++}) und eine sofortige Konzentrationskontrolle (Notfalllabor); 21 ml/Std. = 0.58 g Magnesiumsulfat; 36 ml/Std. = 1 g Magnesiumsulfat. Falls die therapeutische Konzentration mit dieser Dosierung nicht erreicht wurde, wiederholte man den Bolus und kontrollierte anschliessend erneut die Magnesiumplasmakonzentration.

Das Schema wurde auf den 01.01.2015 wie folgt den neuen Empfehlungen in der Literatur – unter anderem denen der Britischen Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (siehe oben) - angepasst:

4 g Magnesiumsulfat (16 mmol Mg^{++}) werden als Kurzinfusion (Vial 40 ml mit $0.4 \text{ mmol Mg}^{++}/\text{ml}$) in 15 Min. i.v. injiziert; danach folgt eine Dauerinfusion mit 1-2 g Magnesiumsulfat /Std. (20 g Magnesiumsulfat in 500 ml NaCl 0.9% entsprechend 80 mmol Mg^{++}); $25 \text{ ml/Std.} = 1 \text{ g Magnesiumsulfat}$; $50 \text{ ml/Std.} = 2 \text{ g Magnesiumsulfat}$. Kontrolle der Magnesiumplasmakonzentration 1 Std. nach Beginn des Bolus (Notfalllabor). Die Tropfenzahl wird je nach Konzentration und ärztlicher Verordnung gesteigert oder reduziert. Weitere Kontrollen der Plasmakonzentration erfolgen stündlich bis zum therapeutischen Bereich; danach einmal täglich.

1.3 Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Zusammenhänge von Magnesiumdosen, Magnesiumplasmakonzentrationen und der erzielten Wirkung. Dabei wurden die verschiedenen Therapieschemen des USZ (2014 und 2015) verglichen und der Einfluss biometrischer Variablen auf die Magnesiumplasmakonzentration untersucht, um letztlich das Dosierungsschema für i.v. Magnesiumsulfat zur Behandlung von Schwangeren mit PE zu optimieren.

2 Material & Methoden

2.1. Studiendesign

Die Untersuchung wurde mit Daten aus der Klinik für Geburtshilfe am Universitätsspital Zürich (USZ) durchgeführt. Die Klinik zählt jährlich gegen 3000 Geburten und ist eines der neun Schweizer Universitäts-Perinatalzentren.

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Die Studie wurde von der Kantonalen Ethikkommission geprüft und die Bewilligung erteilt (KEK Nr. 2014-0713). Ausgangspunkt der Studie bildete die Liste der Schwangeren mit Diagnose „Präeklampsie“, die deshalb mit Magnesiumsulfat i.v. behandelt wurden, generiert aus dem Klinikinformationssystem der Klinik für Geburtshilfe „Perinat“ des USZ (siehe 2.5.). Die Rohdaten wurden gespeichert, ohne dabei Patientinnennamen oder

Geburtsdaten zu erfassen, was einer sofortigen Anonymisierung gleichkommt. Es fand keine Befragung der Patientinnen statt; die Studie war eine rein retrospektive Analyse von bereits routinemässig anlässlich des Klinikaufenthaltes erfassten Daten. Die Studie erforderte keine zusätzlichen Nachkontrollen.

2.2. Kollektiv

Einschlusskriterien

Alle Schwangeren, die vom 01.01.2014-04.12.2014 respektive 01.01.2015-04.12.2015 aufgrund einer Präeklampsie oder Eklampsie mit Magnesiumsulfat in der Klinik für Geburtshilfe des USZ behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Schwangeren wurden in zwei Studiengruppen unterteilt, je nachdem in welchem Jahr die Schwangere mit Magnesiumsulfat behandelt worden ist (Studiengruppe 2014 resp. 2015).

Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden diejenigen Schwangeren, die beim Eintritt ins Spital die Frage zur Erlaubnis zur Datenforschung verneint haben (schriftlich auf Eintrittsformular).

2.3 Daten

Vor der ersten Magnesiumsulfatapplikation wurden mütterliche venöse Blutproben entnommen, um die Anfangswerte für die Magnesiumplasmakonzentration zu bestimmen (siehe 2.7); weitere Blutproben wurden jeweils nach den applizierten Magnesiumsulfatboli abgenommen. Vor dem ersten und nach allen weiteren Magnesiumsulfatboli wurde der Blutdruck der Schwangeren gemessen.

In die Datenerhebung flossen auch die Informationen aus dem Klinikinformationssystem Innere Medizin (KISIM) ein, das nebst medizinischen Berichten und Konsilien, elektronischen Verschreibungen und Terminplänen auch Befundsberichte von Labor, Pathologie u.a. enthält.

Zusammenfassend wurden somit folgende Messwerte/Daten: erhoben:

- Alter [Jahre] zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit Magnesiumsulfat
- Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]
- Magnesiumplasmakonzentration vor dem ersten und nach den weiteren Magnesiumsulfatboli [mmol/l] (Akzeptanz bis zu 4 Std. nach Bolus, da

Magnesiumplasmakonzentration noch substantiell abhängig von Bolusdosis gemäss Salinger et al. 2013 [33])

- Blutdruckwerte vor dem ersten und nach den weiteren Magnesiumsulfatboli [mmHg] (Akzeptanz bis zu 4 Std. wie bei Magnesiumplasmakonzentrationen)
- Gewicht [kg] zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit Magnesiumsulfat
- Grösse [cm]
- Body-Mass-Index (BMI) [kg/m^2] vor der Schwangerschaft

2.4 Studienmedikament

- Magnesiumsulfat KA 1.35 mmol/ml Vial 20 ml, sowie die Fertiginfusion KA 40 ml Magnesiumsulfat 3.3% in 460 ml Ringerfundin® Braun und
- Magnesium KA 0.4 mmol/ml Vial 40 ml, sowie Magnesium KA 0.16 mmol/ml in 500 ml NaCl 0.9%

2.5 Dosierungsschemen

Dosierungsschema am USZ bis 01.01.2015

Initialer Bolus nach Bestimmung Magnesiumplasmakonzentration ($< 3.3 \text{ mmol/l}$):

- 10 ml Magnesium 33% in 500 ml NaCl 0.9% (10 ml = $13.5 \text{ mmol Mg}^{++} = 3.3 \text{ g MgSO}_4$) während 30 Min. infundieren. Danach Magnesiumdauerinfusion anlegen (siehe unten) und sofortige Konzentrationskontrolle (Notfalllabor)

Dauerinfusion

- KAZ Fertiginfusion 40 ml Magnesiumsulfat 33% in 460 ml Ringerfundin® Braun (500 ml = $54 \text{ mmol Mg}^{++} = 13.2 \text{ g MgSO}_4$):
Erhaltungsdosis: 21 ml/Std. (= $0.58 \text{ g MgSO}_4/\text{Std.}$)
Maximaldosis: 36 ml/Std. (= 4 mmol Mg^{++} bzw. $1 \text{ g MgSO}_4/\text{Std.}$)
- Kontrolle der Magnesiumplasmakonzentration 1 Std. nach Beginn des Bolus (Notfalllabor):

Die Plasmakonzentration soll im Bereich von $1.65\text{-}3.3 \text{ mmol/l}$ liegen (Pritchard JA 1955)

Falls die Zielkonzentration mit dieser Dosis nicht erreicht wurde: Wiederholung des Bolus mit anschliessender erneuter Konzentrationskontrolle.

Dosierungsschema am USZ ab 01.01.2015

Einziger Bolus nach Bestimmung Magnesiumplasmakonzentration ($< 3.3 \text{ mmol/l}$):

- Magnesium KA 0.4 mmol/ml Vial 40 ml ($40 \text{ ml} = 16 \text{ mmol Mg}^{++} = 4 \text{ g MgSO}_4$) langsam injizieren (15 Min.). Danach Magnesiumsulfatdauerinfusion anlegen (siehe unten).

Dauerinfusion

- Magnesium KA 0.16 mmol/ml in NaCl 0.9% 500 ml ($500 \text{ ml} = 80 \text{ mmol Mg}^{++} = 20 \text{ g MgSO}_4$):
- Erhaltungsdosis: 25 ml/Std. ($= 1 \text{ g MgSO}_4/\text{Std.}$)
- Maximaldosis: 50 ml/Std. ($= 8 \text{ mmol Mg}^{++}$ bzw. $2 \text{ g MgSO}_4/\text{Std.}$)
- Kontrolle der Magnesiumplasmakonzentration 1 Stunde nach Beginn des Bolus (Notfalllabor):
Die Konzentration soll im Bereich von $1.65\text{-}3.3 \text{ mmol/l}$ liegen (Pritchard JA 1955)
- Die Tropfenzahl wird je nach ärztlicher Verordnung und Konzentration gesteigert oder reduziert. Einmalige Wiederholung des Bolus mit anschliessender erneuter Konzentrationskontrolle in Ausnahmefällen.
- Weitere Kontrolle der Plasmakonzentration stündlich bis zum therapeutischen Bereich; danach einmal täglich

2.6 Blutdruckmessung

Der Blutdruck der Schwangeren wurde liegend am Oberarm gemessen (Welch Allyn und Mindray VS-900).

2.7 Analytik der Magnesiumplasmakonzentration

Die Bestimmung der Magnesiumplasmakonzentrationen wurde durch das Institut für Klinische Chemie (IKC) am USZ durchgeführt.

2.8. Statistik

Die statistische Analyse wurde mit IBM®SPSS® Statistics Version 22 und STATA® Statistics/Data Analysis ausgewertet; Durchschnittswerte sind angegeben als Mittelwert \pm SA (Tabellen) bzw. als Median mit der 25. und 75. Perzentile (Abbildungen). Zum Vergleich der beiden Dosierungsschemen von 2014 resp. 2015 wurden die Daten als Kaplan-Meier Kurven aufgezeichnet (Überleben entspricht dem Nichterreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration). Die

Unterschiede der Überlebenszeit der Studiengruppe 2014 und 2015 wurden mit dem Log-Rank Test verglichen. Mithilfe des Cox-Modells liess sich der Einfluss von anderen biometrischen Variablen (Alter, Grösse und Gewicht) auf die Überlebenszeit berechnen. Die Ergebnisse der Cox-Regressionen wurden als Hazard-Ratios wiedergegeben mit der Angabe der 95%-Konfidenzintervalle.

Die Abhängigkeit des Blutdruckes von der Magnesiumplasmakonzentration wurde durch eine lineare Regression („Verfahren der kleinsten Quadrate“) ermittelt. Die Regression wurde überprüft durch das Bestimmtheitsmass R^2 (Validierung durch Angabe des Signifikanzwertes p). Da die Messwerte innerhalb des Patienten aber nicht unabhängig sind, wurde die lineare Regression mit clusterrobustem Standardfehler wiederholt (Patienten als Cluster).

Ein p -Wert von <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Resultate

3.1 Charakterisierung der Studiengruppen

Die Studiengruppe 2014 war leicht grösser als die von 2015 (N: 37; 29). Die Schwangeren der Studiengruppe 2015 waren durchschnittlich 1.04 Jahre älter als die Schwangeren der Studiengruppe 2014 (33.30 Jahre; 34.34 Jahre), auch der Altersmedian unterschied sich um ein Jahr (34.00 Jahre; 35.00 Jahre). Die Schwangeren der Studiengruppe 2014 waren durchschnittlich 164.8 cm gross, die der Studiengruppe 2015 165.2 cm. Der Unterschied dieser Grössendurchschnitte ist minimal (0.4 cm) und auch die Grössenmediane liegen nur einen halben cm auseinander (165.00 cm; 165.50 cm) (Tabelle 3) Vor der Schwangerschaft hatten 41.1% der Schwangeren ($n=21$) Übergewicht, resp. waren adipös (Tabelle 4; $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$: 23.5%; $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$: 17.6%). Das aktuelle Körpergewicht der Frauen unterschied sich durchschnittlich nur um 994 g (83.07 vs. 82.13 kg), jedoch liegen die Gewichtsmediane weit auseinander (84.30 vs. 77.80 kg) (Tabelle 3).

Tabelle 3| Charakteristika der beiden Studiengruppen (Alter, Grösse, Gewicht). Die Schwangeren wurden abhängig vom Jahr in dem sie aufgrund von PE/Eklampsie behandelt wurden in die Studiengruppen eingeteilt.

	Alter [Jahre]		Grösse [cm]		Gewicht [kg]	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
N	37	29	37	26	36	28
Mittelwert	33.3	34.3	164.8	165.2	83.1	82.1
(SA)	(6.6)	(4.3)	(6.1)	(6.8)	(16.5)	(24.9)
Median	34.0	35.0	165.0	165.5	84.3	77.8
Bereich	17-49	24-41	153-176	150-178	44-113	53-156

Tabelle 4| Bodymassindex (BMI) der Schwangeren vor der SS beider Studiengruppen aufgeteilt nach Alter. Die BMI-Werte werden mit den Werten der Schweizer Frauen (CH; schwanger und nicht schwanger) verglichen. BMI Bodymassindex, N Anzahl Frauen

	BMI < 18.5 kg/m ² [%] (N)		18.5 kg/m ² ≤ BMI < 25 kg/m ² [%] (N)		25 kg/m ² ≤ BMI < 30 kg/m ² [%] (N)		BMI > 30 kg/m ² [%] (N)	
	Studie	CH	Studie	CH	Studie	CH	Studie	CH
15-24-jährig	0.0 (0)	11.6	100 (2)	74.3	0.0 (0)	10.2	0.0 (0)	3.9
25-34-jährig	16.0 (4)	9.9	40.0 (10)	71.1	20.0 (5)	13.9	24.0 (6)	5.0
35-44-jährig	4.3 (1)	4.5	56.5 (13)	68.9	26.1 (6)	19.5	13.0 (3)	7.1
45-54-jährig	0.0 (0)	5.3	0.0 (0)	62.2	0.0 (0)	23.3	100.0 (1)	9.3
Total 15-54-jährig	9.8 (5)	5.2	49.0 (25)	63.6	23.5 (12)	21.8	17.6 (9)	9.3

3.2 Abhängigkeit der Magnesiumplasmakonzentration von der Magnesiumsulfatdosis

Die durchschnittliche Magnesiumplasmakonzentration vor der ersten Magnesiumsulfatapplikation betrug 0.91 mmol/l. Während der Therapie wurden mind. zwei Blutproben zur Bestimmungen der Magnesiumplasmakonzentration

abgenommen. Die Magnesiumsulfatdosis variierte je nach Dosierungsschema des jeweiligen Jahres (siehe 2.5).

Die Bestimmung der Magnesiumplasmakonzentrationen fand 2014 durchschnittlich 51 Min. (maximal 240 Min.) respektive 2015 60 Min. (maximal 100 Min.) nach der Magnesiumsulfatapplikation statt.

Die Magnesiumplasmakonzentration ($[Mg^{++}]_{\text{plasma}}$) wurde gegen die Anzahl Magnesiumsulfatboli [n] aufgezeichnet und im Vergleich zum therapeutischen Bereich (1.65-3.3 mmol/l gemäss Pritchard 1955) beurteilt (2014: Abbildung 2, 2015: Abbildung 3). Die Boxplots beschreiben die Verteilung der Magnesiumplasmakonzentrationen inkl. der Quartilen, der Ausreisser und extremen Werte sowie der grössten und kleinsten nicht extremen Werte.

Im Jahr 2014 wies eine Schwangere schon vor der ersten Magnesiumsulfatapplikation eine therapeutische Magnesiumplasmakonzentration auf; das Ergebnis ist als grenzwertig und nicht relevant zu beurteilen. Zwei Schwangeren wurden gar sechs Magnesiumsulfatboli verabreicht. Dies entspricht der maximalen Anzahl applizierter Boli im Jahr 2014. Keine der Schwangeren überschritt die obere Grenze der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration (3.3 mmol/l).

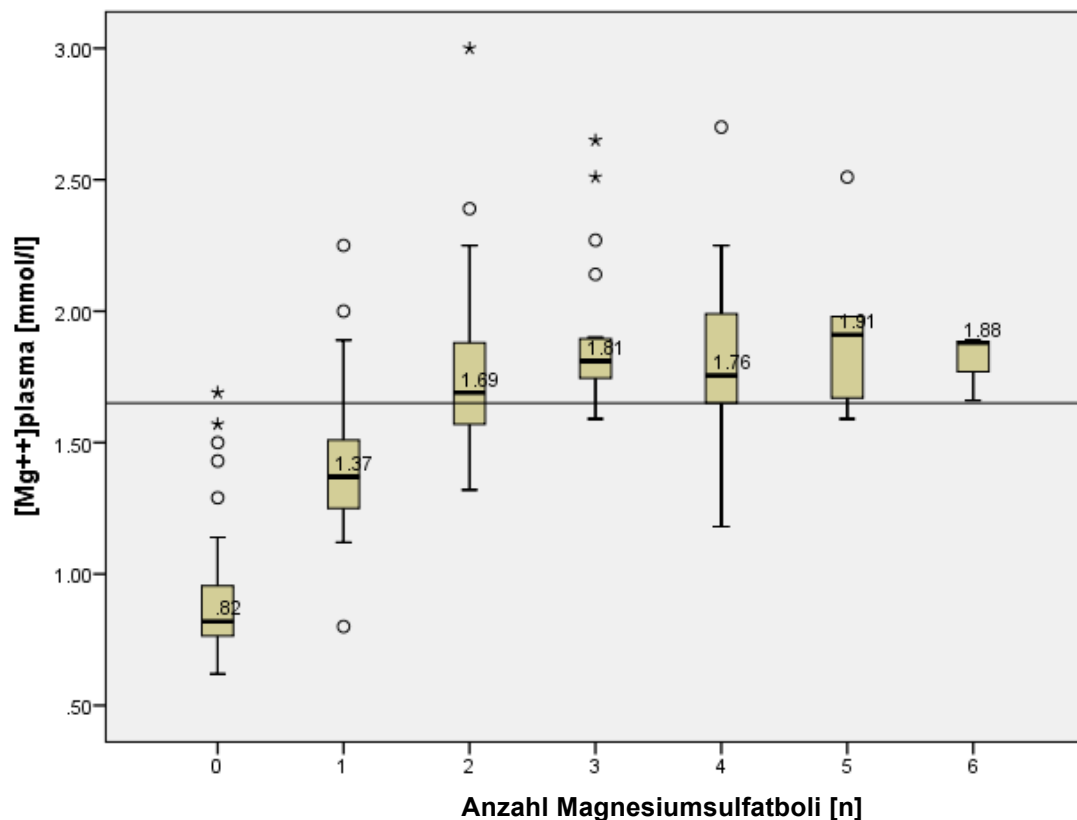


Abbildung 2] 2014: Magnesiumplasmakonzentration ($[Mg^{++}]_{\text{plasma}}$) in Abhängigkeit von der Anzahl Magnesiumsulfatboli (n). Die untere Grenze der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration (1.65 mmol/l) ist als horizontale Linie gekennzeichnet. Ausreisser (°) sind definiert als Werte mit einem Abstand von mehr als 1.5-3-facher Boxhöhe (Abstand 25-75%-Perzentil) zur 75%- resp. 25%-Perzentile. Der Abstand der extremen Werte beträgt mehr als die 3-fache Boxhöhe zum 75%-, resp. 25%-Perzentil (*). N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=0): 35, N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=1): 34, N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=2): 29, N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=3): 20, N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=4): 10, N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=5): 6, N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=6): 3, N (total): 137.

Die maximale Anzahl applizierter Magnesiumsulfatboli war im Jahr 2015 n= 4. Trotz des neuen Dosierungsschemas des USZ, das eigentlich eine, in Ausnahmefällen maximal zwei Magnesiumsulfatboli vorsieht, wurden bei neun Schwangeren mehr als zwei Magnesiumsulfatboli verabreicht. Keine der Schwangeren überschritt die obere Grenze der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration (3.3 mmol/l).

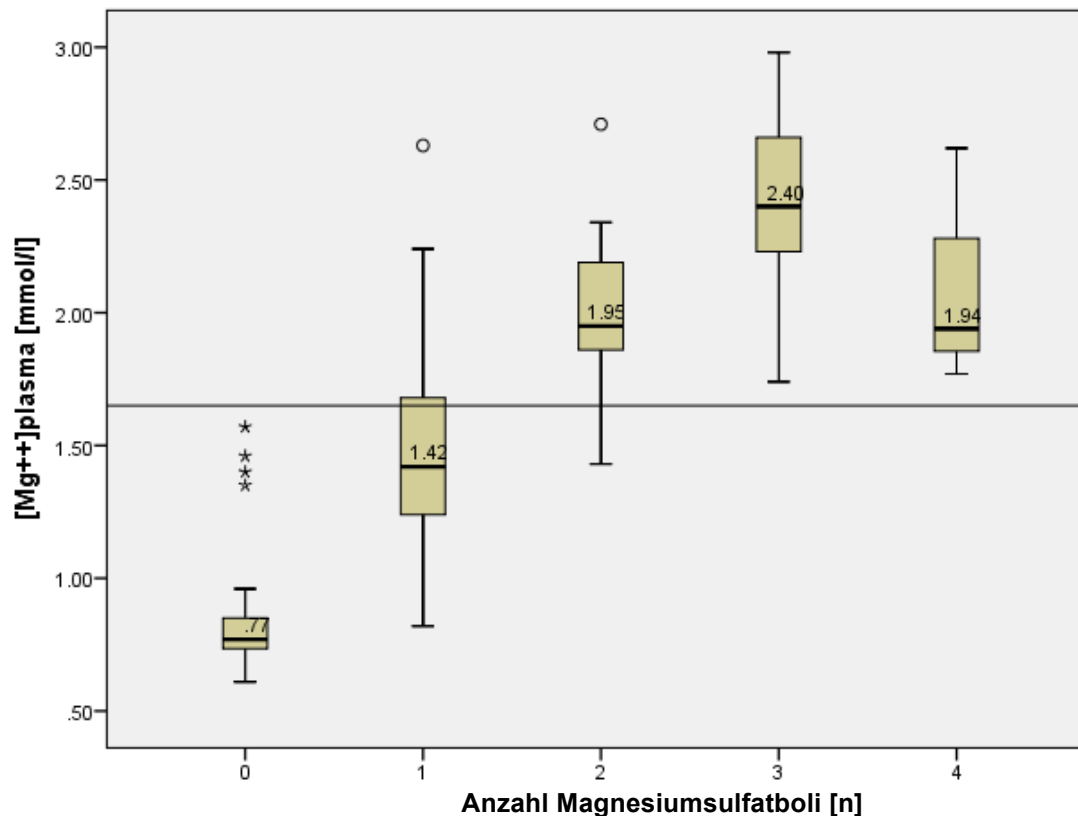


Abbildung 3| 2015: Magnesiumplasmakonzentration ($[Mg^{++}]_{\text{plasma}}$) vs. Anzahl Magnesiumsulfatboli [n] . Die untere Grenze der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration (1.65 mmol/l) ist als horizontale Linie gekennzeichnet. Ausreisser (°) sind definiert als Werte mit einem Abstand von mehr als 1.5-3-facher Boxhöhe (Abstand 25-75%-Perzentil) zum 75%- resp. 25%-Perzentil. Der Abstand der extremen Werte beträgt mehr als die 3-fache Boxhöhe zum 75%- resp. 25%-Perzentil (*). N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=0): 24 , N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=1): 25, N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=2): 17, N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=3): 9, N (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]=4): 3, N (total): 78.

Die Anzahl applizierter Magnesiumsulfatboli (Anzahl Magnesiumsulfatboli [n]) und die Anzahl der Schwangeren, die die therapeutische Magnesiumplasmakonzentration erstmalig erreichen [N] wurden kumulativ zueinander in Beziehung gesetzt (Tabelle 5). Schwangere, die nach Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration weitere Magnesiumsulfatboli erhielten, wurden nach Erreichen nicht mehr in die Analyse eingeschlossen.

Tabelle 5 | Anzahl applizierter Magnesiumsulfatboli [n] und die Anzahl der Schwangeren, die die therapeutische Magnesiumplasmakonzentration erstmalig erreichen [N].

Anzahl Magnesiumsulfatboli (n)	Erreicht [N]		Kumulativ erreicht [N]	
	2014	2015	2014	2015
0	1	0	1 (2.7%)	0 (0%)
1	5	7	6 (16.2%)	7 (24.1%)
2	14	12	20 (54.1%)	19 (65.5%)
3	7	2	27 (73.0%)	21 (72.4%)

Jede Schwangere wurde nur einmal gezählt, d.h. nach Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration gab es keine weitere Analyse. Im Jahr 2014 wie auch 2015 gab es je 8 Schwangere, die den therapeutischen Bereich nie erreicht haben.

Nach zwei Magnesiumsulfatboli erreichten 54.1% (2014) resp. 65.5% (2015) der Schwangeren eine Magnesiumplasmakonzentration von 1.65 mmol/l, was als therapeutischer Bereich angesehen wird. Nach drei Boli erreichten 73.0% (2014) resp. 72.4% (2015) der Schwangeren den therapeutischen Bereich. Bei je 8 Schwangeren wurde die Therapie mit Magnesiumsulfat trotz Nichterreichen der therapeutischen Konzentration abgebrochen (2014: 78% vs. 2015: 72.4% der Schwangeren erreichten gesamthaft die therapeutische Magnesiumplasmakonzentration).

16 von 37 Schwangeren wurden 2014 nach Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration weitere Magnesiumsulfatboli verabreicht, 2015 waren es etwas weniger, nämlich 11 von 29 Schwangeren.

Neun von 29 Schwangeren erhielten 2015 mehr als zwei Magnesiumsulfatboli, obwohl im neuen Dosierungsschema des USZ sogar nur ein Magnesiumsulfatbolus vorgesehen ist. (siehe 1.2).

3.3 Vergleich der beiden Dosierungsschemen von 2014 und 2015

Zum Vergleich der beiden Dosierungsschemen von 2014 resp. 2015 wurden die Daten aus 3.2 als Kaplan-Meier Kurven aufgezeichnet (Abbildung 4). Mithilfe eines Log-Rank Tests wurden die beiden Überlebenszeit-Kurven für die Studiengruppe 2014 und 2015 verglichen. Die Überlebenszeit entspricht dem Nichterreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration.

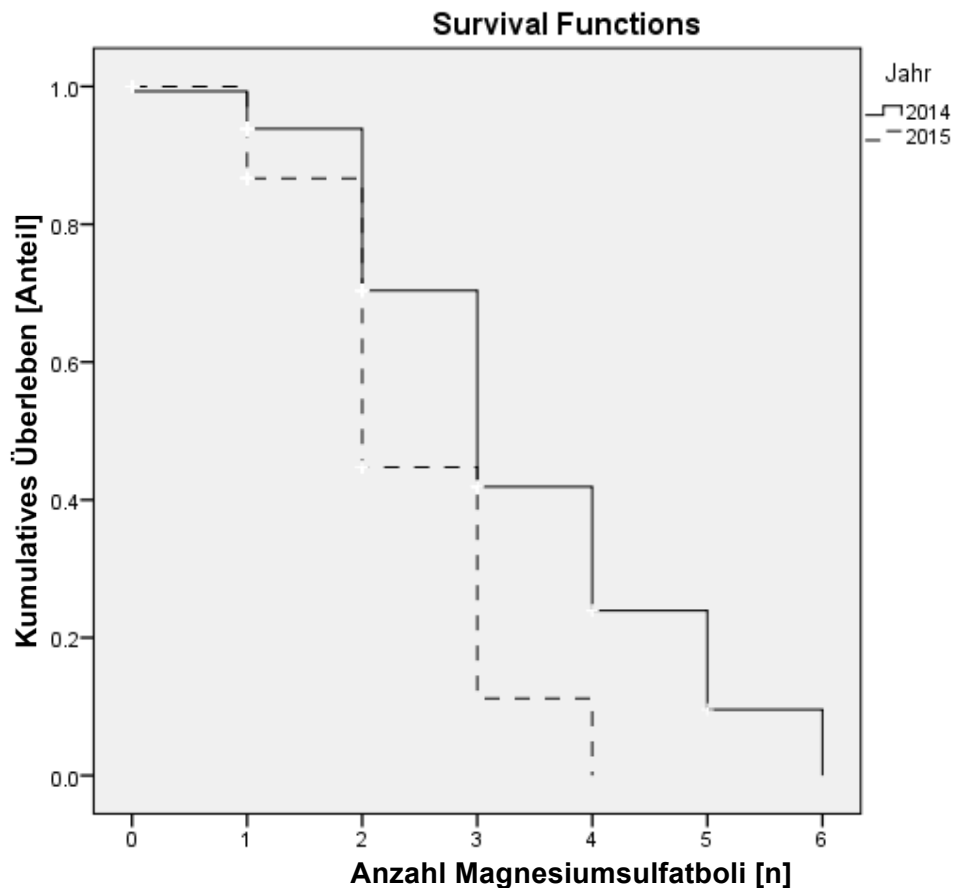


Abbildung 4| Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der beiden Dosierungsschemen von 2014 und 2015. Die Kaplan-Meier-Kurve gibt die kumulierte Überlebenszeit (Nichterreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration) an. Nach Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration resp. Abbruch der Therapie wurden die Schwangeren nicht mehr in die Analyse einbezogen (Daten rechts-zensiert).

Mit dem Dosierungsschema des Jahres 2015 wird die therapeutische Magnesiumplasmakonzentration signifikant schneller erreicht als mit dem Dosierungsschema des Jahres 2014 (kleinere Anzahl Magnesiumsulfatboli [n] nötig) (Log-Rank Test: $p < 0.01$; $p = 0.00018$).

3.4 Abhängigkeit der Magnesiumplasmakonzentrationen von biometrischen Variablen

Um die Abhängigkeit des Erreichens der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration (1.65 mmol/l) von anderen biometrischen Variablen zu untersuchen wurden Cox-Regressionen zwischen dem Alter, der Grösse und dem Gewicht der Schwangeren und der Überlebenszeit (siehe 3.3) erstellt.

Das Alter der Schwangeren hatte keinen Einfluss auf das Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration (Tabelle 5: Hazard-Ratio (HR) 0.996 (95%-Konfidenzintervall (95%-CI):, 0.941, 1.055); $p = 0.890$).

Auch die Grösse der Schwangeren beeinflusste das Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration während der Therapie der PE mit Magnesiumsulfat signifikant (HR 0.953 (95%-CI: 0.920, 0.986); $p = 0.006$).

Das Gewicht der Schwangeren zu Beginn der Magnesiumsulfattherapie beeinflusste das Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentrationen während der Therapie der PE mit Magnesiumsulfat ebenfalls signifikant (HR 0.983 (95%-CI: 0.982, 0.998); $p = 0.033$).

Tabelle 5| Cox-Regressionen zwischen dem Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentrationen (1.65 mmol/l) und den biometrischen Variablen Alter, Grösse und Gewicht. HR Hazard Ratio, CI Konfidenzintervall, p Signifikanzwert.

	HR	95%-CI	p
Alter	0.996	0.941, 1.055	0.890
Grösse	0.953	0.920, 0.986	0.006
Gewicht	0.983	0.982, 0.998	0.033

3.5 Abhängigkeit des Blutdruckes von der Magnesiumplasmakonzentration

Der Blutdruck wurde während der Therapie monitorisiert; für die Studie wurden die Werte nach den Magnesiumsulfatboli erhoben (siehe 2.7).

Die Blutdruckmessung hat maximal 74.67 Min. (2014) respektive 109.91 Min. (2015) nach der Magnesiumsulfatapplikation stattgefunden.

Die Magnesiumplasmakonzentrationen ($[Mg^{++}]_{\text{plasma}}$) wurden gegen den diastolischen Blutdruck (BD_{dia}) sowie den systolischen (BD_{syst}) aufgezeichnet. Danach wurde die Abhängigkeit des Blutdruckes von der Magnesiumplasmakonzentration durch eine lineare Regression ermittelt. Zusätzlich wurde die lineare Regression wiederholt und zwar mit clusterrobustem Standardfehler mit dem Patienten als Cluster. Diese berücksichtigt, dass die Messwerte innerhalb des Patienten nicht unabhängig sind. Der systolische Blutdruck (BD_{syst}) sinkt mit steigender Magnesiumplasmakonzentration. ($[Mg^{++}]_{\text{plasma}}$). Jedoch kann mithilfe der Magnesiumplasmakonzentration nur 6% des systolischen Blutdruckes erklärt werden ($R^2 = 0.060$). Die Gerade der linearen Regression schneidet die Referenzlinie auf der Höhe $BD_{\text{syst}} = 140$ mmHg bei 2.25 mmol/l (Abbildung 5)

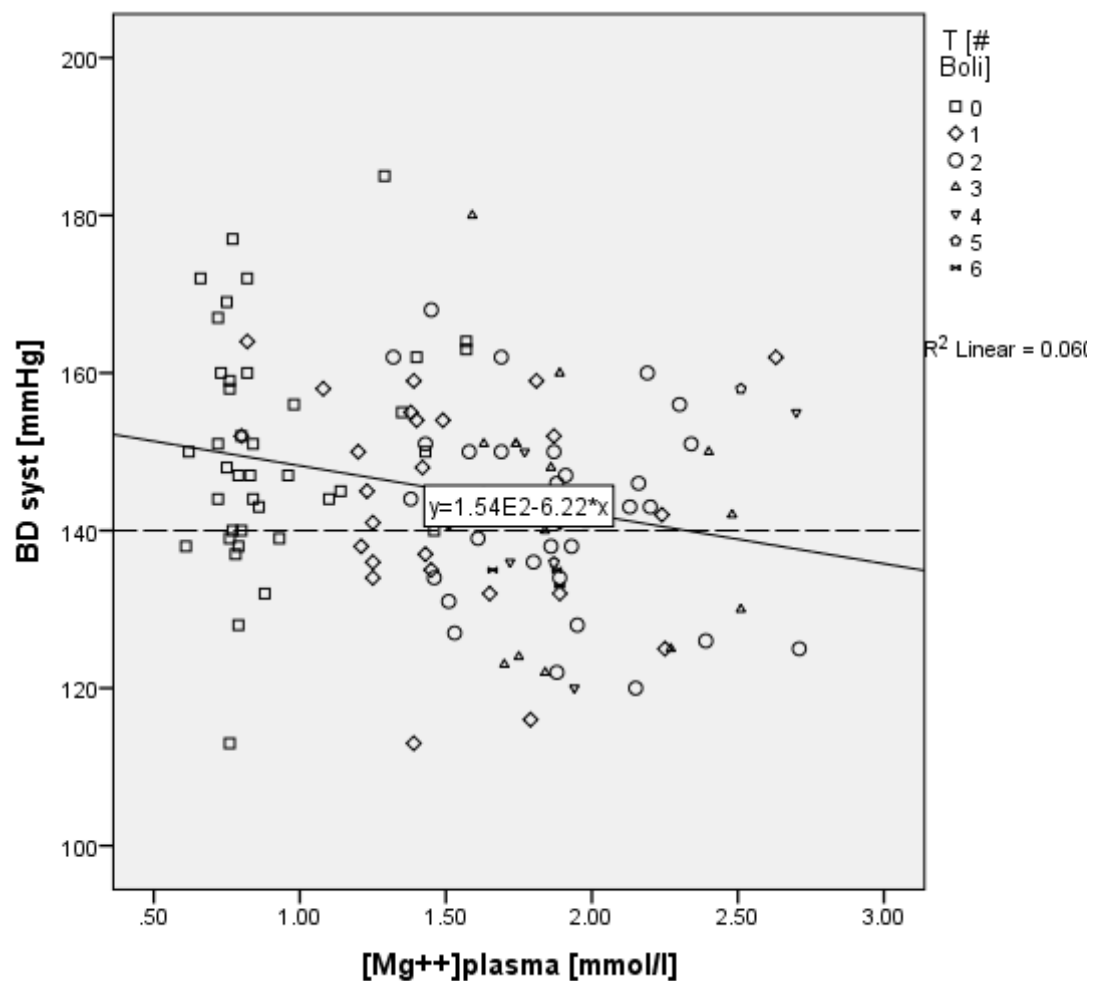


Abbildung 5] Systolischer Blutdruck (BD_{syst}) vs. Magnesiumplasmakonzentration [Mg⁺⁺]_{plasma}).

Die lineare Regression ($R^2 = 0.041$) ist als durchgezogene Linie gekennzeichnet. Die zu den Blutdruckmessungen zugehörige Anzahl Magnesiumsulfatboli [n] sind mit Zeichen markiert. Eine unterbrochene Referenzlinie ist auf Höhe des BD_{syst} = 140 mmHg eingezeichnet.

Der diastolische Blutdruck (BD_{dia}) sinkt mit steigenden Magnesiumplasmakonzentrationen. ([Mg⁺⁺]_{plasma}). Jedoch kann mithilfe der Magnesiumplasmakonzentrationen nur 3.5% des systolischen Blutdruckes erklärt werden ($R^2 = 0.035$). Die Gerade der linearen Regression schneidet die Referenzlinie auf der Höhe BD_{dia} = 90 mmHg bei 0.87 mmol/l (Abbildung 6).

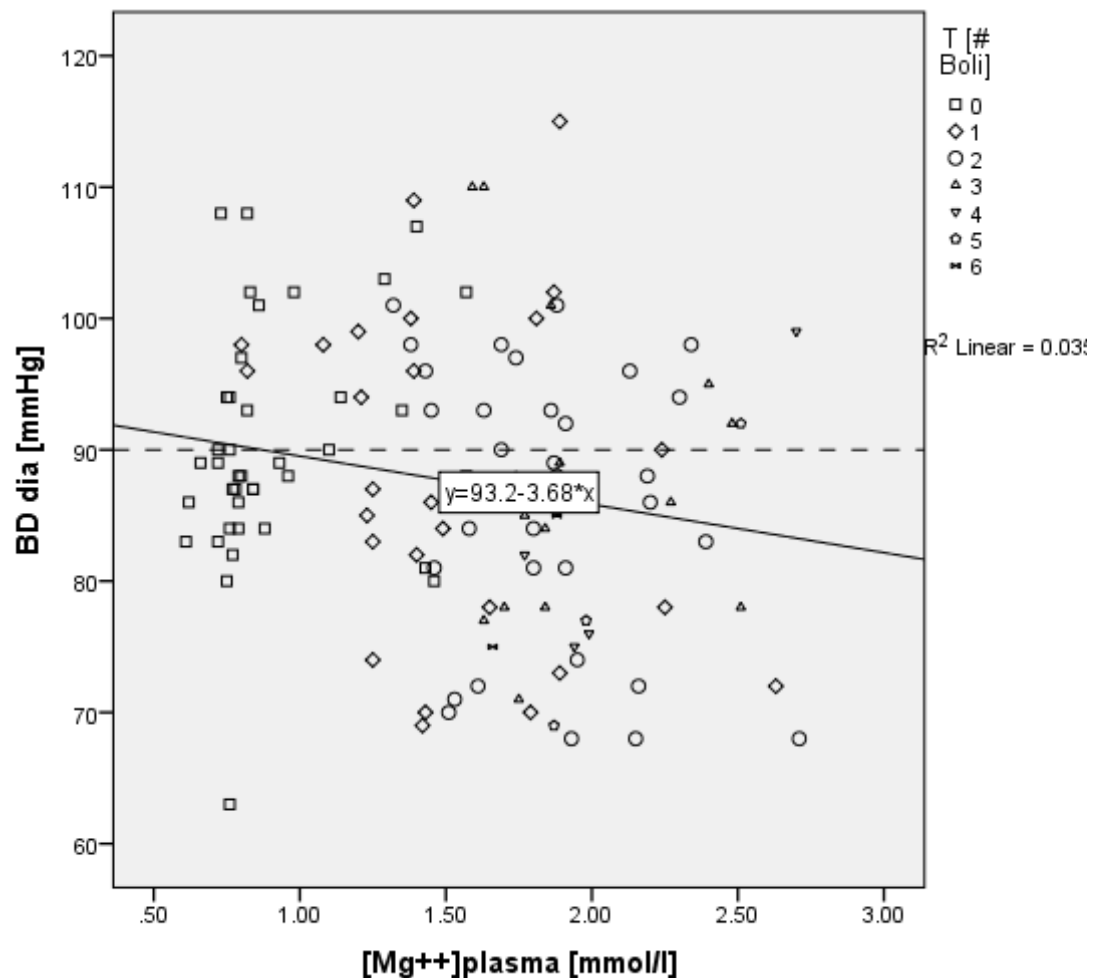


Abbildung 6| Diastolischer Blutdruck (BD_{dia}) vs. Magnesiumplasmakonzentration [Mg⁺⁺]_{plasma}). Die lineare Regression ($R^2 = 0.038$) ist als schwarze Linie gekennzeichnet. Die zu den Blutdruckmessungen zugehörige Anzahl Magnesiumsulfatboli [n] sind durch verschiedene Zeichen markiert (siehe Legende). Eine unterbrochene Referenzlinie ist auf Höhe des BD_{dia} = 90 mmHg eingezeichnet.

Auch die lineare Regression mit robustem Standardfehler bestätigt den Zusammenhang zwischen dem diastolischen wie auch dem systolischen Blutdruck und der Magnesiumplasmakonzentration (für BD_{dia}: $R^2 = 0.012$, für BD_{syst}: $R^2 = 0.038$) ist aber so klein, dass der beobachtete Zusammenhang für die einzelne Schwangere keine Rolle spielt.

4 Diskussion

Um zukünftig präeklampsische Frauen optimal mit Magnesiumsulfat behandeln zu können, ist es essentiell, Erfahrung durch die Sammlung und Analyse vorhandener Messdaten zu dokumentieren. Diese Arbeit untersuchte die Zusammenhänge von Magnesiumsulfatdosen, Magnesiumplasmakonzentrationen und der klinischen Wirkung auf den Blutdruck. Dazu wurden retrospektiv Daten von präeklampsischen/eklampsischen Schwangeren, die am USZ mit Magnesiumsulfat behandelt wurden, erhoben und ausgewertet.

Weiter wurden die Therapieschemen mit Magnesiumsulfat i.v. des USZ von 2014 und 2015 verglichen und der Einfluss biometrischer Daten auf die Magnesiumplasmakonzentrationen untersucht.

Resultate & Interpretation

Weder mit dem Dosierungsschema von 2014 noch mit dem von 2015 konnten die Magnesiumplasmakonzentrationen bei allen Schwangeren in den therapeutischen Bereich gehoben werden. In beiden Studiengruppen reichten für mehr als die Hälfte der Schwangeren nur zwei Boli zum Erreichen der therapeutischen Konzentrationen (Median 2. Bolus: 1.69 mmol/l (2014); bzw. 1.95 mmol/l (2015), lagen im Jahr 2015 nach 2 Boli immerhin schon 66% der Patientinnen im therapeutischen Bereich, im 2014 hingegen waren es nur 54%. Die Überlebenszeitanalyse bestätigt diese Befunde, in dem das Dosierungsschema von 2015 dem von 2014 bezüglich Anzahl benötigter Magnesiumsulfatboli zum Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration überlegen ist (3.3; Log-Rank Test: $p=0.00018$). Bei 3 Boli ist der Anteil Schwangeren mit einer therapeutischen Plasmakonzentration in beiden Gruppen praktisch identisch (73 vs 72%), was zeigt, dass hier im Sinne einer Sättigung ein Maximum erreicht wird, das auch mit einer zusätzlichen Dosis nicht mehr angehoben werden kann. Ein möglicher Grund für das Nichterreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration könnte ein hohes Körpergewicht der Schwangeren sein (3.4, HR 0.983 (95%-CI: 0.982, 0.998); $p=0.033$). Auch Brookfield et al. 2016 [32] konnten zeigen, dass das Gewicht der Schwangeren die Magnesiumserumkonzentrationen beeinflusst (Messung am USZ: Plasma). Die Daten zeigen, dass ein hoher BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) vor der SS ein Risikofaktor für die Entwicklung einer PE ist: 41.1% der Schwangeren waren vor der SS übergewichtig oder gar adipös; Schweizweit sind 31.1% der Frauen zwischen 15 und 54 Jahren übergewichtig oder adipös (Bundesamt für Statistik 2012). Ein Überprüfen der ca. 28 % Schwangeren, die nicht angesprochen haben ($n=16$) zeigt, dass gerade mal $n=2$

vor der SS einen BMI von ≥ 30 , respektive $n = 4$ vor der SS einen BMI von ≥ 25 aber $< 30 \text{ kg/m}^2$ hatten; es bleibt also ein grosser Teil, der Schwangeren, die auch bei normalem nichtschwangeren Gewicht nicht angesprochen haben. Allerdings könnten sich unter diesen auch solche befinden, die durch die PE übermässig Ödeme gebildet haben und damit eine Zunahme des extrazellulären Volumens bzw. Verteilungsvolumens zeigen. Aus den bestehenden Daten müsste jedoch noch eruiert werden, ob auch die absolute Zunahme des Gewichts der Schwangeren vor der SS bis zum Beginn der Magnesiumsulfattherapie einen Einfluss auf das Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentrationen hat.

Beim Vergleich der beiden Dosierungsschemen 2014 und 2015 fiel auf, dass teilweise auch im Jahr 2015 mehrere Magnesiumsulfatboli verabreicht wurden (3.2, maximale Anzahl Boli 2015: 4). Dies, obwohl gemäss interner Arbeitsanweisung des USZ grundsätzlich nur ein Bolus vorgesehen wäre. Bei genauerer Betrachtung war ersichtlich, dass die Infusionsgeschwindigkeit der Dauerinfusion nie bis zum Maximum (50 ml/Std.) gesteigert wurde, bevor ein weiterer Bolus injiziert wurde. Gemäss Diskussion mit den Ärzten kommt diese Diskrepanz zu den internen Richtlinien durch die Angst vor Zeitverlust in der Therapie der PE zustande. Es muss aber auch angenommen werden, dass mangelndes Bewusstsein für die Begründung eines neuen Dosierungsschema zumindest noch zu Anfang des Jahres 2015 mitgespielt hat. Dies fordert unbedingt eine Schulung der Ärzteschaft, um das neue Dosierungsschema zu festigen.

Das Alter als weitere betrachtete biometrische Variable hatte keinen Einfluss auf die Therapie. Das durchschnittliche Alter der Schwangeren betrug 33.30 (2014) respektive 34.34 (2015) Jahre (Median 34.00 resp. 35.00 Jahre). Gemäss Bundesamt für Statistik waren die Gebärenden in der Schweiz im Jahr 2014 durchschnittlich 31.7 Jahre alt. Dieses im Vergleich zur Gesamtpopulation leicht erhöhte Durchschnittsalter der Schwangeren spricht für die Hypothese, dass das Alter der Mutter ein Risikofaktor für Präeklampsie/Eklampsie ist [4, 8, 11].

Die Schwangeren dieser Studie hatten keinen manifesten Magnesiummangel, der mit dem Auftreten der Präeklampsie in Zusammenhang gebracht werden könnte (3.1, durchschnittliche Magnesiumplasmakonzentration: 0.91 mmol/l (Median 2014: 0.82 mmol/l; Median 2015: 0.77 mmol/l (Abbildung 2, Abbildung 3); Normalwerte 0.7-1.0 mmol/l [29]). Diese Werte entsprechen auch der Review von Okusanya et al. 2016 (durchschnittliche Magnesiumplasmakonzentration $< 1 \text{ mmol/l}$). Jedoch ist ein latenter Magnesiummangel nicht auszuschliessen, da nur 1% des

Gesamtkörpermagnesiums im Blut nachweisbar ist und dieser Wert durch die Niere konstant gehalten wird [29].

Zur grundsätzlichen Validierung resp. Erklärung der Wirkung von Magnesiumsulfat in der Therapie der PE/Eklampsie wurde die Abhängigkeit des Blutdruckes von der Magnesiumplasmakonzentration untersucht (3.5). Zwar sanken der systolische und diastolische Blutdruck mit steigender Magnesiumplasmakonzentration, die Korrelation ist jedoch nur zu einem kleinen Teil durch die Magnesiumplasmakonzentration zu erklären ($R^2 = 0.035$ resp. 0.060 für lineare Regression).

Zusammenfassend geben die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die folgenden Grundlagen zur Optimierung des Dosierungsschemas von Magnesiumsulfat i.v. zur Behandlung von präeklampsischen Schwangeren:

- Die Magnesiumplasmakonzentrationen der Schwangeren konnten mit zwei Magnesiumsulfatboli um den Faktor 2.1 (2014) beziehungsweise 2.5 (2015) angehoben werden. Mit einer einzigen (nicht zu erklärenden und wohl nicht relevanten) Ausnahme lagen die Basismagnesiumplasmakonzentration (vor Injektion von Magnesiumsulfat) unter 1 mmol/l . Somit mussten alle Plasmakonzentrationen verdoppelt werden, um den therapeutischen Bereich zu erreichen. Obwohl eine Verdoppelung der Initialdosis (2014: 3.3 g , 2015: 4 g Mg^{++}) aufgrund des Atemdepressionsrisikos zu gefährlich wäre, ist eine weitere Steigerung der Initialdosis zu überprüfen.
- Das Dosierungsschema von 2015 war dem von 2014 insofern überlegen, als dass zum Erreichen der therapeutischen Magnesiumplasmakonzentration weniger Magnesiumsulfatboli nötig waren und mehr Schwangere rascher den therapeutischen Bereich erreichten.
- Das Gewicht der Schwangeren bei Therapiebeginn hatte einen Einfluss auf die Magnesiumplasmakonzentration: Je leichter die Schwangere, desto weniger Magnesiumsulfat war nötig, um die therapeutische Magnesiumplasmakonzentration zu erreichen.

Stärken & Schwächen der Studie

Es bleiben die folgenden Punkte zu klären

- Bezüglich der Analyse der Blutdruckwerte (3.5) muss berücksichtigt werden, dass die Dokumentation lückenhaft war (2014: 61 Blutdruckwerte vs. 146 Magnesiumplasmakonzentrationen resp. 2015: 31 Blutdruckwerte vs. 88

Magnesiumplasmakonzentrationen) und eine allfällige antihypertensive Therapie der Schwangeren wurde nicht berücksichtigt. Zugleich scheint der Blutdruck als Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit der Magnesiumsulfattherapie nicht ideal zu sein, da der erhöhte Blutdruck nicht das einzige klinische Symptom der Präeklampsie ist und eine klinische Besserung des Patientenzustandes auch auf anderen Parametern beruhen kann. Zusätzlich ist der einzige wahre Endpunkt zur Beurteilung der Therapie bei Präeklampsie nur das Vermeiden einer Eklampsie. Aufgrund frühzeitiger Erkennung und Therapie mit Magnesiumsulfat i.v. gab es aber weder 2014 noch 2015 einen Eklampsiefall am USZ.

- Es fiel auf dass ein grosser Teil der Schwangeren weitertherapiert wurden, obwohl sie die „therapeutische“ Magnesiumplasmakonzentration schon erreicht hatten (27 von 65). Dies gibt Anlass zur Diskussion des als „therapeutisch“ angenommenen Bereiches. Auch Okusanya et al. (2016) kommt zum Schluss, dass die durch Zuspan und Pritchard als therapeutisch festgelegten Magnesiumplasmakonzentrationen tiefer sind, als die in der Praxis generell angestrebten Konzentrationen [34]. So dies auch in der Klinik für Geburtshilfe am USZ: Erstens ist die therapeutische Konzentration im Handbuch Geburtshilfe höher angegeben als in der Literatur (1.75–3.3 mmol/l vs. 1.65–3.3 mmol/l). Zweitens werden die Ärzte des USZ gar angewiesen, Magnesiumplasmakonzentrationen von 2.0 mmol/l anzustreben. Wie aus Kapitel 3.5 ersichtlich kommt der systolische Blutdruck bei einem Magnesiumplasmaspiegel über 2.25 mmol/l unter 140 mmHg zu liegen. Zwar ist der Zusammenhang zwischen Blutdruck und Magnesiumplasmaspiegel nicht signifikant, trotzdem können Richtwerte aus den gemachten Beobachtung herausgelesen werden: Aufgrund dieser Beobachtung müssen unbedingt Magnesiumplasmaspiegel über 2 mmol/l angestrebt werden.

Ausblick & Implikationen für die Klinik

Aufgrund der Ergebnisse können nun prospektive Untersuchungen geplant werden, die die gezeigten Co-Variaten berücksichtigen. Es bleibt zu hoffen, dass damit das Dosierungsschema weiter präzisiert und die Therapie nochmals optimiert werden kann. Unter Berücksichtigung der grossen Bedeutung der PE für die mütterliche und kindliche Mortalität und Morbidität ist eine adäquate Therapie mehr als wünschenswert.

Literatur

1. Lo JO, Mission JF, Caughey AB: Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013, 25:124-32.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF: WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006, 367:1066-74.
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M: Pre-eclampsia. *Lancet* 2005, 365:785-99.
4. English FA, Kenny LC, McCarthy FP: Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control* 2015, 8:7-12.
5. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY: Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014, 65:137-49.
6. Desoye G: Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften. *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2003, 4:24-8.
7. Zimmermann R: Handbuch Geburtshilfe : ein praxisnaher Ratgeber, vol. 2., überarb. und erweiterte Auflage Zürich: Eigenverlag Verein zur Förderung der Klinik für Geburtshilfe am USZ 2012.
8. Hinnenburg I: Hochdruck in der Schwangerschaft. In: *Pharmazeutische Zeitung*. vol. 27: Govi Verlag; 2011.
9. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183:S1-S22.
10. Wagner SJ, Barac S, Garovic VD: Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007, 9:560-6.
11. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R: Pre-eclampsia. *Lancet* 2010, 376:631-44.
12. Altura BM, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio A: Mg²⁺-Ca²⁺ interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg²⁺ versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. *Can J Physiol Pharmacol* 1987, 65:729-45.
13. Chesley L: Survey of management and case fatality. *Hypertensive disorders of pregnancy* 1978:309-40.
14. Lazard E: A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1925, 9:178-88.
15. Lazard E: An analysis of 575 cases of eclamptic and pre-eclamptic toxemias treated by intravenous injections of magnesium sulphate. *Am J Obstet Gynecol* 1933, 26:647-56.
16. Pritchard JA: The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet* 1955, 100:131-40.
17. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 359:1877-90.
18. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995, 345:1455-63.
19. Duley L: Evidence and practice: the magnesium sulphate story. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005, 19:57-74.
20. Duley L, Henderson-Smith DJ, Walker GJ, Chou D: Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000127.

21. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D: Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004661.
22. Duley L: The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009, 33:130-7.
23. Witlin AG, Sibai BM: Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1998, 92:883-9.
24. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM: Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003, 101:217-20.
25. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV, Jr.: Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1981, 57:199-202.
26. Sibai BM: Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162:1141-5.
27. Sibai BM: Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190:1520-6.
28. Zuspan FP: Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1966, 9:954-72.
29. Elin RJ: Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987, 33:1965-70.
30. Lu JF, Nightingale CH: Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet* 2000, 38:305-14.
31. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR: Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007388.
32. (RCOG): NICE clinical guideline 107 Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. In.
33. Salinger DH, Mundle S, Regi A, Bracken H, Winikoff B, Vicini P, Easterling T: Magnesium sulphate for prevention of eclampsia: are intramuscular and intravenous regimens equivalent? A population pharmacokinetic study. *Bjog* 2013, 120:894-900.
34. Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, Lumbiganon P, Carroli G, Qureshi Z, Duley L, Souza JP, Gulmezoglu AM: Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *Bjog* 2016, 123:356-6.